



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 40 27 038 A 1**

⑤1 Int. Cl. 5:
C 07 D 277/36
C 07 D 277/34
A 61 K 7/075
// (C07D 277/36,
295:28) (C07D
277/34,295:28)

②1 Aktenzeichen: P 40 27 038.6
②2 Anmeldetag: 27. 8. 90
④3 Offenlegungstag: 5. 3. 92

DE 40 27 038 A 1

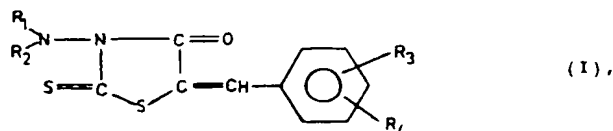
⑦1 Anmelder:
Wella AG, 6100 Darmstadt, DE

⑦2 Erfinder:
Hanefeld, Wolfgang, Prof. Dr., 3550 Marburg, DE;
Röthlisberger, Rudi, Dr., Marly, CH

⑤4 3-Amino-5-benzyliden-2-thioxo-thiazolidin-4-one, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltendes kosmetisches Mittel

⑤7 Gegenstand der Erfindung ist ein kosmetisches Mittel zur Bekämpfung von Kopfschuppen, enthaltend übliche kosmetische Träger- und Zusatzstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens ein 3-Amino-5-benzyliden-2-thioxothiazolidin-4-on der allgemeinen Formel

darstellen, enthält, sowie neue 3-Amino-5-benzyliden-2-thioxo-thiazolidin-4-one.



in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander einen der Reste H, C_1 bis C_2 -Alkyl, Phenyl- oder Naphthylalkyl mit 1 bis 2 C-Atomen in der Alkylkette, Phenyl oder Naphthyl bedeutet, oder aber R_1 und R_2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Teil eines heterocyclischen Ringes sind und in diesem Ring das Segment $-(CH_2)_m-X-(CH_2)_n$ mit $X = CH_2, O, S, NR'$ ($R' = \text{Alkyl, Phenylalkyl oder Naphthylalkyl mit jeweils 1 bis 2 C-Atomen in der Alkylkette, Phenyl, Naphthyl}$), $m = 0$ bis 3 und $n = 1$ bis 3 darstellen, unter der Voraussetzung, daß m nur dann gleich 0 ist, wenn $X = CH_2$ ist, und R_3 und R_4 unabhängig voneinander einen der Reste H, C_1 bis C_2 -Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C_1 bis C_2 -Alkoxy-carbonyl, Carboxyl, Halogen, Nitro, Amino, mit C_1 bis C_2 -Alkyl, Naphthyl, Phenyl, Brom- oder Chlornaphthyl, Brom- oder Chlorphenyl, Phenyl- oder Naphthylalkyl mit 1 bis 2 C-Atomen in der Alkylkette mono- oder disubstituiertes Amino, wobei im Falle der disubstituierten Aminogruppe die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder Hydroxyl

DE 40 27 038 A 1

5-Benzyliden-3-azepano-2-thioxo-thiazolidin-4-on.

Die als Bestandteil des hier beschriebenen kosmetischen Mittels genannten Verbindungen gemäß der Formel (I) weisen bei den für das erfindungsgemäße Mittel in Betracht kommenden Konzentrationen eine gegenüber den aus der DE-OS 29 37 184, DE-OS 29 38 418, DE-OS 30 45 340 und DE-OS 38 03 783 bekannten Verbindungen eine erheblich verbesserte Wirksamkeit gegen Kopfschuppen auf. Zudem können sie wegen ihrer guten Löslichkeit in den für kosmetische Präparate üblichen Lösungsmitteln wie Wasser und Wasser-Alkohol-Gemischen in den meisten kosmetischen Zubereitungsformen Verwendung finden.

Die vorstehend angegebenen Verbindungen gemäß der Formel (I) sollen in beliebigen, für die Haar- und Kopfhautbehandlung geeigneten kosmetischen Zubereitungen, wie zum Beispiel in Einlegemitteln, Rinses, Frisiergelen, Frisiercremes, Haarölen, Haarpomaden, Haarkuren, Wasserwellotionen oder Sprays, vorzugsweise jedoch in Shampoos und Haarwässern, Verwendung finden.

Es handelt sich dabei um Zubereitungen, die je nach ihrem Anwendungszweck für kürzere oder längere Zeit auf dem Haar und der Kopfhaut verbleiben. Durch ihren Gehalt an den beschriebenen Verbindungen gemäß der Formel (I) wird hierbei gleichzeitig eine Schuppenbehandlung bewirkt. Es ist jedoch auch möglich, Zubereitungen herzustellen, die hauptsächlich oder ausschließlich dem Ziel einer Schuppenbekämpfung dienen.

Die Konzentration der Verbindungen gemäß der Formel (I) beträgt in den Zubereitungen, die auf dem Haar und der Kopfhaut verbleiben, wie zum Beispiel in Haarwässern und Einlegemitteln, etwa 0,05 bis 2 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0,1 bis 1 Gewichtsprozent. Zubereitungen, die kurz nach ihrer Anwendung abgespült werden, wie beispielsweise Shampoos und Rinses, enthalten die hier beschriebenen Verbindungen der Formel (I) in einer Menge von etwa 0,1 bis 3 Gewichtsprozent, vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 2 Gewichtsprozent. Hierbei können die genannten Verbindungen jeweils allein oder im Gemisch miteinander in diesen Zubereitungen vorliegen.

Die Zusammensetzung dieser kosmetischen Zubereitungen stellt eine Mischung der Verbindungen gemäß der Formel (I) mit den für solche Zubereitungen üblichen Bestandteilen, wie Träger- und Zusatzstoffen, dar.

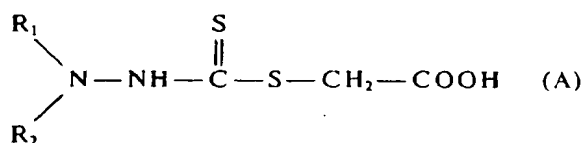
Der kosmetische Trägerstoff kann ein für die örtliche Anwendung üblicher Trägerstoff, wie eine Salbengrundlage oder vor allem ein flüssiger Trägerstoff, wie beispielsweise Wasser, Alkohole oder wäßrig-alkoholische Mischungen, sein. Hierfür geeignete Alkohole sind beispielsweise Ethanol, n-Propanol, i-Propanol sowie auch mehrwertige Alkohole wie Glycerin und Propylenglykol.

Flüssige Trägerstoffe wie Wasser und Alkohole sind deshalb besonders bevorzugt, weil sich bei ihrer Verwendung meist klare Lösungen ergeben und diese Trägerstoffe besonders intensive Benetzung der Kopfhaut ermöglichen.

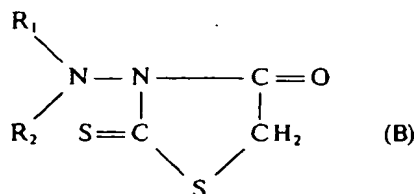
Bevorzugte Zubereitungen sind Haarwasser und Shampoos gegen Schuppen, wobei letztere ein anionisches, kationisches, nichtionogenes oder amphoterisches Tensid als üblichen waschaktiven Bestandteil enthalten.

Als übliche Zusatzstoffe in den kosmetischen Zubereitungen kommen beispielsweise kosmetische Harze, Emulgatoren, Verdicker, wie zum Beispiel höhere Fettalkohole, Stärke, Cellulosederivate, Paraffinöl, ferner Pflegestoffe, wie beispielsweise Lanolinderivate, Cholesterin oder Pantothensäure, sowie weiterhin Farbstoffe, Parfümöle, Treibgase und andere in Betracht.

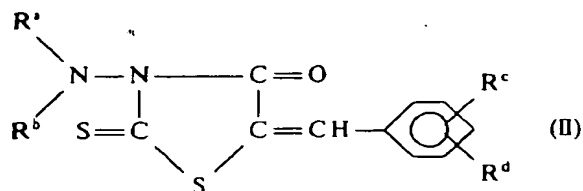
Die 3-Amino-5-benzyliden-2-thioxo-thiazolidin-4-one der allgemeinen Formel (I) sind nach dem von W. Hanefeld und M. A. Jalili in Archiv der Pharmazie 320, Seite 329—337, Weinheim 1987 beschriebenen allgemeinen Herstellungsverfahren, bei dem man zunächst eine 2-Aminothiocarbazoylthio-essigsäure der allgemeinen Formel (A)



mit Acetanhydrid zur Reaktion bringt und anschließend das so erhaltene 3-Amino-2-thioxo-thiazolidin-4-on der allgemeinen Formel (B)



in einem geeigneten Lösungsmittel (beispielsweise Toluol, Ethanol) unter Erhitzen mit einer äquimolaren Menge eines Benzaldehyds der allgemeinen Formel (C)



in der R^a und R^b unabhängig voneinander einen der Reste H, C_1 bis C_2 -Alkyl, Phenyl- oder Naphthylalkyl mit 1 bis 2 C-Atomen in der Alkylkette, Phenyl oder Naphthyl bedeutet, oder aber R^a und R^b zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Teil eines heterocyclischen Ringes sind und in diesem Ring das Segment $-(CH_2)_m-X-(CH_2)_n$, mit $X=CH_2, O, S, NR'$ ($R'=Alkyl, Phenylalkyl$ oder Naphthylalkyl mit 1 bis 2 C-Atomen in der Alkylkette, Phenyl, Naphthyl), $m=0$ bis 3 und $n=1$ bis 3 darstellen, unter der Voraussetzung, daß m nur dann gleich 0 ist, wenn $X=CH_2$ ist; und R^c und R^d unabhängig voneinander einen der Reste H, C_1 bis C_2 -Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C_1 bis C_2 -Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Halogen, Nitro, Amino, mit C_1 bis C_2 -Alkyl, Naphthyl, Phenyl, Brom- oder Chlornaphthol, Brom- oder Chlorphenyl, Phenyl- oder Naphthylalkyl mit 1 bis 2 C-Atomen in der Alkylkette, mono- oder disubstituiertes Amino, wobei im Falle der disubstituierten Aminogruppe die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder Hydroxyl darstellen, unter der Voraussetzung, daß R^c und R^d nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, wenn gilt $R^a=R^b=Phenyl$ oder $R^a=Phenyl$ und $R^b=Methyl$; R^a und R^b nicht gleichzeitig Methyl bedeuten, wenn R^d gleich Wasserstoff ist und R^c Wasserstoff oder eine Dimethylamino- oder Nitrogruppe darstellt; R^c und R^d nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, wenn R^a und R^b zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperin- oder Azepanring bilden; der von R^a und R^b zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildete Heterozyklus kein Piperidin-, Azepan- oder Morpholinring ist, wenn R^c gleich Dimethylamino und R^d gleich Wasserstoff ist, und R^a und R^b zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, keinen Piperidinring bilden, wenn gilt $R^c=Nitro$ und $R^d=Wasserstoff$.

Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (II) sind:

5-(4-Hydroxybenzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
 5-(3-Hydroxy-4-nitro-benzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
 5-(4-Carboxybenzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on und
 5-(4-Methoxycarbonylbenzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on.

Die nachstehenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern ohne diesen hierauf zu beschränken.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

5-Benzyliden-3-diphenylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on

50,0 g (0,226 mol) N,N-Diphenylhydrazinhydrochlorid werden mit einer Lösung von 9,04 g (0,226 mol) Natriumhydroxid in 50 ml Ethanol und 100 ml Pyridin versetzt. Unter Eiskühlung wird eine Mischung aus 17,17 g (0,226 mol) Schwefelkohlenstoff, 30 ml Ethanol und 30 ml Pyridin zugetropft und 1 Stunde in der Kälte weiter gerührt. 21,35 g (0,183 mol) Natriumchloracetat werden zugegeben und 1 Stunde bei 20°C gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Es entstehen farblose Kristalle der 2-(3,3-Diphenylaminothiocarbonylthio)-essigsäure. 10,0 g (0,031 mol) dieser Säure werden in 100 ml Acetanhydrid unter Erhitzen gelöst, dann auf 40°C abgekühlt und mit drei Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach 10 Minuten Erhitzen wird auf zerstoßenes Eis gegossen, der entstandene Niederschlag nach ca. 2 Stunden abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Die entstandenen hellbraunen Kristalle stellen das 3-Diphenylamino-2-thioxothiazolidin-4-on dar.

3,6 g (0,011 mol) dieser Verbindung werden in 50 ml Ethanol mit 6,3 g (0,055 mol) Benzaldehyd und 3 Tropfen Piperidin während 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert und ergibt orange Kristalle des gewünschten 5-Benzyliden-3-diphenylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-ons.

Ausbeute:

2,5 g (59% der Theorie)

Schmelzpunkt:

163°C

Beispiel 2:

Herstellung von 3-Dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on

24 g (0,4 mol) N,N-Dimethylhydrazin werden in 60 ml trockenem Ethanol gelöst und mit 60 ml trockenem Ethanol, der mit Ammoniak gesättigt ist, vermischt. Anschließend werden bei 0 bis 5°C 24 ml (\approx 30,5 g \approx 0,4 mol) Schwefelkohlenstoff langsam zugetropft und die Lösung 2 Stunden bei 0 bis 5°C weitergerührt.

Sodann wird das entstandene Triethylammoniumdithiocarbamat abfiltriert und mit einer Lösung von 61,6 g

¹H-NMR (DMSO-D₆):

7,65 (OH)

7,6 (s; CH)

7,5–6,8 (2d, C₆H₄)3,0 (s; 2CH₃)

5

Beispiele für kosmetische Mittel

Beispiel 5

10

Klares Shampoo

2,0 g	5-(4-Hydroxybenzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on
40,0 g	Natriumlaurylalkoholdiglykolethersulfat, 28prozentige wäßrige Lösung
4,0 g	Natriumchlorid
0,2 g	Parfümöl
53,8 g	Wasser
100,0 g	

15

20

Beispiel 6

Klares Haarwasser

1,0 g	5-Benzyliden-3-diphenylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on
50,0 g	Isopropylalkohol
0,2 g	Parfümöl
48,8 g	Wasser
100,0 g	

25

30

Beispiel 7

Einlegemittel

35

0,5 g	5-(4-Carboxybenzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on
40,0 g	Ethanol
3,0 g	Copolymer aus 60% Vinylpyrrolidon und 40% Vinylacetat, in Pulverform (Luviskol® VA 64 der Firma BASF, Ludwigshafen, Bundesrepublik Deutschland)
0,2 g	Parfümöl
56,3 g	Wasser
100,0 g	

40

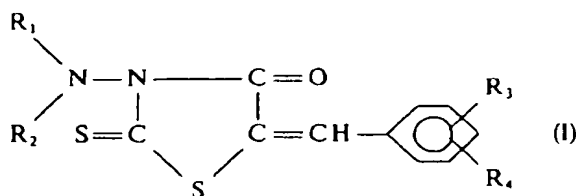
45

Alle in der vorliegenden Anmeldung angegebenen Prozentzahlen stellen Gewichtsprocente dar.

Patentansprüche

1. Kosmetisches Mittel zur Bekämpfung von Kopfschuppen, enthaltend übliche kosmetische Träger- und Zusatzstoffe, **dadurch gekennzeichnet**, daß es mindestens ein 3-Amio-5-benzyliden-2-thioxo-thiazolidin-4-on der allgemeinen Formel

50



55

60

in der R₁ und R₂ unabhängig voneinander einen der Reste H, C₁ bis C₂-Alkyl, Phenyl- oder Naphthylalkyl mit 1 bis 2 C-Atomen in der Alkylkette, Phenyl oder Naphthyl bedeutet, oder aber R₁ und R₂ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Teil eines heterocyclischen Ringes sind und in diesem Ring das Segment –CH₂–_m–X–(CH₂)_n mit X = CH₂, O, S, NR' (R' = Alkyl, Phenylalkyl oder Naphthylalkyl mit 1 bis 2 C-Atomen in der Alkylkette, Phenyl, Naphthyl), m = 0 bis 3 und n = 1 bis 3 darstellen, unter der Voraussetzung, daß m nur dann gleich 0 ist, wenn X = CH₂ ist, und R₃ und R₄ unabhängig voneinander einen

65

der Reste H, C₁ bis C₂-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C₁ bis C₂-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Halogen, Nitro, Amino, mit C₁ bis C₂-Alkyl, Naphthyl, Phenyl, Brom- oder Chlornaphthyl, Brom- oder Chlorphenyl, Phenyl- oder Naphthylalkyl mit 1 bis 2 C-Atomen in der Alkylkette, mono- oder disubstituiertes Amino, wobei im Falle der disubstituierten Aminogruppe die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder Hydroxyl darstellen, enthält.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung gemäß der Formel (I) ausgewählt ist aus

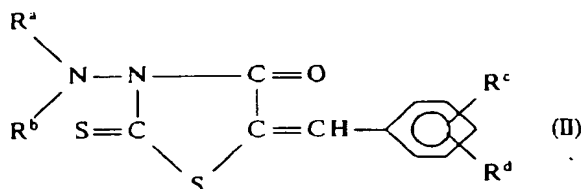
- 5-Benzyliden-3-diphenylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
- 5-(4-Hydroxybenzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
- 5-(3-Hydroxy-4-nitro-benzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
- 5-(4-Carboxybenzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
- 5-(4-Methoxycarbonylbenzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
- 5-(4-Dimethylaminobenzyliden)-3-piperidino-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
- 5-Benzyliden-3-(N-methyl-N-phenyl-amino)-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
- 5-(4-Dimethylaminobenzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
- 5-(4-Nitrobenzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
- 5-Benzyliden-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
- 5-(4-Nitrobenzyliden)-3-piperidino-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
- 5-(4-Dimethylaminobenzyliden)-3-azepano-2-thioxo-thiazolidin-4-on,
- 5-(4-Dimethylaminobenzyliden)-3-morpholino-2-thioxo-thiazolidin-4-on und
- 5-Benzyliden-3-azepano-2-thioxo-thiazolidin-4-on.

3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Mittel zur Behandlung der Haare und der Kopfhaut ist, welches auf dem Haar und der Kopfhaut verbleibt und die Verbindung der Formel (I) in einer Menge von 0,05 bis 2 Gewichtsprozent enthält.

4. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Mittel zur Behandlung der Haare und der Kopfhaut ist, welches nach der Anwendung ausgespült wird und die Verbindung der Formel (I) in einer Menge von 0,1 bis 3 Gewichtsprozent enthält.

5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Shampoo oder ein Haarwasser ist.

6. 3-Amino-5-benzyliden-2-thioxo-thiazolidin-4-on der allgemeinen Formel (II)



in der R^a und R^b unabhängig voneinander einen der Reste H, C₁ bis C₂-Alkyl, Phenyl- oder Naphthylalkyl mit 1 bis 2 C-Atomen in der Alkylkette, Phenyl oder Naphthyl bedeutet, oder aber R^a und R^b zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Teil eines heterocyclischen Ringes sind und in diesem Ring das Segment $-(CH_2)_m-X-(CH_2)_n$ mit $X=CH_2, O, S, NR'$ ($R'=Alkyl, Phenylalkyl$ oder $Naphthylalkyl$ mit 1 bis 2 C-Atomen in der Alkylkette, Phenyl, Naphthyl), $m=0$ bis 3 und $n=1$ bis 3 darstellen, unter der Voraussetzung, daß m nur dann gleich 0 ist, wenn $X=CH_2$ ist; und R^c und R^d unabhängig voneinander einen der Reste H, C₁ bis C₂-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C₁ bis C₂-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Halogen, Nitro, Amino, mit C₁ bis C₂-Alkyl, Naphthyl, Phenyl, Brom- oder Chlornaphthyl, Brom- oder Chlorphenyl, Phenyl- oder Naphthylalkyl mit 1 bis 2 C-Atomen in der Alkylkette, mono- oder disubstituiertes Amino, wobei im Falle der disubstituierten Aminogruppe die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder Hydroxyl darstellen, unter der Voraussetzung, daß R^c und R^d nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, wenn gilt R^a=R^b=Phenyl oder R^a=Phenyl und R^b=Methyl; R^a und R^b nicht gleichzeitig Methyl bedeuten, wenn R^d gleich Wasserstoff ist und R^c Wasserstoff oder eine Dimethylamino- oder Nitrogruppe darstellt; R^c und R^d nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, wenn R^a und R^b zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidin- oder Azepanring bilden; der von R^a und R^b zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildete Heterozyklus kein Piperidin-, Azepan- oder Morpholinring ist, wenn R^c gleich Dimethylamino und R^d gleich Wasserstoff ist; und R^a und R^b zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, keinen Piperidinring bilden, wenn gilt R^c=Nitro und R^d=Wasserstoff.

7. 5-(4-Hydroxybenzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on.

8. 5-(3-Hydroxy-4-nitro-benzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on.

9. 5-(4-Carboxybenzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on.

10. 5-(4-Methoxycarbonylbenzyliden)-3-dimethylamino-2-thioxo-thiazolidin-4-on.